

THESIS

MUNICH

1968

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE ZUR SERUMHEPATITIS

(Untersuchung an 48 Serumhepatitis-Kranken)

Josef Steinberger

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE ZUR SERUMHEPATITIS

(Untersuchungen an 48 Serumhepatitis-Kranken)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josef Steinberger
aus Neufahrn b. Freising

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. LANG
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1968

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. WESEN DER SERUMHEPATITIS

C. BESCHREIBUNG DES BEOBACHTUNGSMATERIALS

D. ERGEBNISSE

1. Disposition der einzelnen Fälle
2. Alters- und Geschlechtsverteilung
3. ABO-Blutgruppensystem und Serumhepatitis
4. Häufigkeit der Serumhepatitis gegenüber der Hepatitis epidemica
5. Hepatitishäufigkeit,bezogen auf Art und Zahl der übertragenen Konserven
 - a) Verteilung der übertragenen Blutkonserven und Blutprodukte bei den einzelnen Fällen
 - b) Häufigkeit in Bezug auf die Zahl der Transfusionen
6. Inkubationszeit
 - a) Festlegung der Inkubationszeit
 - b) Länge der Inkubationszeit
 - c) Dauer der Inkubationszeit bezogen auf das Lebensalter
 - d) Inkubationszeit und Übertragungsmengen

E. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

F. LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

Obgleich erst durch das sorgfältige Studium der Epidemiologie der Virushepatitis in der jüngsten Zeit neben der Hepatitis epidemica die Serumhepatitis als eine zweite selbständige Form der Virushepatitis entdeckt wurde, so reichen doch die ersten Beobachtungen eines gehäuften Auftretens der Gelbsucht nach einem parenteralen Eingriff bis ins vorige Jahrhundert zurück.

1883 beobachtete LÜRMANN in Bremen und etwa zur gleichen Zeit JEHN in Merzig, dass im Anschluss an eine Pockenschutzimpfung, zu der man eine bestimmte Lymphe verwendet hatte, ein grösserer Teil der Geimpften an einer Gelbsucht erkrankte (zit. bei SIEDE (33)). 1937 berichtete McNALTY von einer Gelbsuchtepandemie nach Verwendung von Masernrekonvaleszentenserum (zit. bei MATT-HES (20)), und etwa um die gleiche Zeit beschrieben FINDLEY und McCALLUM (zit. bei MARTINI (19)) Gelbsuchtfälle nach Verimpfung von Gelbfiebersvakzine.

Aus der Zeit nach dem ersten Weltkrieg kamen auch Berichte über das häufige Auftreten von Gelbsucht in Tuberkulose-Anstalten, Rheumatiker- und Diabetikerheimen, also in Kliniken, in denen besonders viele Injektionen verabreicht worden waren. Ebenso wurden zahlreiche Fälle gemeldet, die von einer Gelbsucht nach Lues und anschliessender Salvarsanbehandlung befallen worden waren (26).

Bei seinen Studien über die Hepatitishäufigkeit in Schweden kam SELANDER (29) ebenfalls zu der Annahme, dass es zwei Formen der Hepatitis geben müsse, wovon die eine eine Inkubationszeit von 2-4 Wochen hat, die zweite eine maximale Inkubationszeit von 2-4 Monaten. Letztere bezeichnet er im Gegensatz zur Hepatitis epidemica als sporadischen Ikterus. Für die betreffenden Patienten findet er den Ausdruck "Rückkehrfälle", da sich bei diesen nach 2-3 Monaten im Anschluss an einen Krankenhausaufenthalt eine Gelbsucht entwickelte, so dass sie wieder in die Klinik zurückkehren mussten. Es ist anzunehmen, dass SELANDER mit dieser zweiten Form die Serumhepatitis erkannt hat (33).

Die Serumhepatitis nach Bluttransfusionen wurde erst im zweiten Weltkrieg bekannt, als bei Soldaten nach Blut- und Plasmatransfusionen gehäufte Hepatiden auftraten, wie MATTHES (20) und BEIGLBÖCK (6) zu berichten wissen.

Zahlreiche Versuche an Freiwilligen während des zweiten Weltkrieges und auch danach bestätigen ebenfalls, dass nach Übertragung von Blut, das von Patienten stammte, die an Hepatitis erkrankt waren, eine Hepatitis auftreten kann (35, 9, 14, 34).

B. WESEN DER SERUMHEPATITIS

Seit Bekanntwerden der Serumhepatitis sind zahlreiche Bezeichnungen für dieses Krankheitsbild geprägt worden. Die nach dem im amerikanischen Schrifttum korrekt verwendeten Ausdruck "Homologous Serum Jaundice" geprägte Bezeichnung "Homologer Serumikterus" ist falsch, da es sich nicht um einen homologen Ikterus handelt, sondern um einen Ikterus, der durch homologes Serum übertragen wird (KALK (16)). In dieser Arbeit wird der Ausdruck "Serumhepatitis" verwendet, wie ihn SIEDE (33) nach dem Vorschlag des Experten-Comités der Weltgesundheitsorganisation im Jahre 1953 gebrauchte.

Bevor auf die Untersuchungen der Arbeit eingegangen wird, seien kurz die wesentlichen Merkmale der Serumhepatitis erwähnt.

Als Erreger der Serumhepatitis wird das Hepatitis-Virus B angesehen, das im Gegensatz zum Hepatitis-Virus A, dem Erreger der Hepatitis epidemica, sich nur im Blut des Menschen befinden soll und nicht in Stuhl und Blut. Das Hepatitis-Virus B wird daher wahrscheinlich nur auf parenteralem Weg übertragen. Trotz der zahlreichen Veröffentlichungen über den Erreger der Hepatitis ist bisher noch kein sicherer Virusnachweis erbracht worden.

Bei der Frage der Immunität bei der Serumhepatitis wird berichtet, dass keine gekreuzte Immunität zwischen dem Virus A und dem Virus B besteht. Ungeklärt ist die Frage einer homologen Immunität bei Infektion mit dem Hepatitis-Virus B. Während MURRAY (zit. bei SHERLOCK (31)) eine solche für wahrscheinlich hält, zweifelt HAVENS (zit. bei SIEDE (33)) auf Grund des Versagens von Gammaglobulin als Prophylaxe gegen die Serumhepatitis an einer homologen Immunität, nachdem das Gammaglobulin von Personen stammte, die eine Serumhepatitis zwischen 3 Monaten bis 3 Jahren zuvor durchgemacht hatten.

Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale der Serumhepatitis finden sich in der Epidemiologie und in der Klinik, nachdem sich die Hepatitis epidemica und die Serumhepatitis auch durch pathologisch-anatomische Kriterien nicht von einander abgrenzen lassen. Bezüglich des klinischen Verlaufes und der biochemischen Blutuntersuchungen sei hier auf die Parallelarbeit von BAUMANN (4) verwiesen, der in seiner Arbeit "Kasuistische Studie zur Klinik der Serumhepatitis" an dem auch dieser Arbeit zugrunde gelegten Krankengut deutliche Unterschiede bei beiden Hepatitisformen findet. Besonders zu betonen ist hier noch der mögliche anikterische Verlauf der Serumhepatitis, der zur Folge hat, dass sie in vielen Fällen unerkannt bleibt (CREUTZFELDT (7,8)).

Nach ROEMER (24) stützt sich die Diagnose einer Serumhepatitis im wesentlichen auf die Anamnese mit der Frage nach parenteralen Eingriffen, wie z.B. vorausgegangene Transfusionen, Injektionen und Blutentnahmen unter Berücksichtigung der für diese Krankheit typischen langen Inkubationszeit, also auf epidemiologische Merkmale.

Als Infektionsquelle kommen Blut oder Serum von Kranken mit klinisch manifester oder mit abortiv verlaufender Hepatitis, von Inkubations- und Rekonvaleszentenkeimträgern und von nicht erkrankten Kontaktkeimträgern in Betracht (10).

Von den Übertragungswegen, die alle auf der Durchtrennung des Integumentes beruhen, wurde als erster die Inokulation bei einer Schutzimpfung bekannt. Die Übertragung kann ferner bei Infektionen durch offene Haut- oder Schleimhautverletzungen erfolgen, ebenso bei Laboratoriums- oder Berufsinfektionen (10, 22, 23). STOKES und Mitarbeiter (zit. bei SIEDE (33) und SHERLOCK (31)) berichten auch von der Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung der Serumhepatitis.

Die Gefahr einer Serumhepatitis ist bei Übertragung von Vollblut, Plasma, Trokens Serum, Fibrinogen, Thrombin und konzentrierter Erythrozytenmasse gegeben, wie ROEMER (24) festgestellt hat.

Ein entscheidendes Kriterium zwischen der Serumhepatitis und der Hepatitis epidemica ist die Länge der Inkubationszeit, für die von den einzelnen Autoren recht unterschiedliche Angaben gemacht werden. Die meisten von ihnen geben für die Hepatitis epidemica eine Inkubationszeit an, die zwischen 14 und 35 Tagen liegt, während sie für die Serumhepatitis im allgemeinen Inkubationszeiten zwischen 60 und 160 Tagen beschreiben, die jedoch in Einzelfällen unter 20 Tagen liegen oder 200 Tage überschreiten können. Trotz aller Verschiedenheit in den einzelnen Angaben wird offensichtlich, dass die Inkubationszeit für die Serumhepatitis im Durchschnitt wesentlich länger ist, als die für die Hepatitis epidemica.

Wegen der grossen Häufigkeit der Serumhepatitis, die CREUTZFELDT (7) als eine alltägliche Erkrankung bezeichnet, und die unter den iatrogenen Erkrankungen an erster Stelle steht, versuchte ich auf Anregung von Oberarzt Prof. Dr. W. Lang an Hand der Hepatitisfälle der I. Med. Klinik der Universität München die epidemiologischen Merkmale dieser Krankheit genauer zu untersuchen.

C. BESCHREIBUNG DES BEOBACHTUNGSMATERIALS

Das den Untersuchungen zugrunde gelegte Krankengut stammt ausschliesslich aus der Infektionsabteilung (Oberarzt Prof. Dr. W. Lang) der I. Med. Klinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. H. Schwiegl). Es wurden alle Fälle von klinisch gesicherten Hepatitiden -insgesamt 541- die von Januar 1957 bis Ende Dezember 1966 in der Klinik lagen, an Hand der Anamnese in den Krankenblättern auf den Verdacht einer Serumhepatitis hin geprüft. Es ergab sich dabei eine Zahl von 48 Hepatitisfällen, bei denen durch Rückfragen die vorausgegangenen Übertragungen von Blut oder Blutprodukten bestätigt wurden. Bei weiteren 10 Patienten, bei denen laut Anamnese eine Übertragung vorausgegangen war, blieben Rückfragen unbeantwortet. Letztere wurden bei der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Ferner wurden keine Hepatitisfälle angeführt, deren vorausgegangene Transfusionen länger als ein Jahr zurücklagen. Bis auf zwei Fälle betrug die maximale Inkubationszeit nicht mehr als 6 Monate.

Es wurden sämtliche Hepatitisfälle ausgeschlossen, die in der Familie oder im Beruf (wie z.B. Ärzte, Pflegepersonal oder Laborangestellte) mit Hepatitispatienten in Kontakt hätten kommen können.

Es muss noch erwähnt werden, dass es sich bei den 48 durch Rückfragen ermittelten Fällen von Serumhepatitis nur um eine Verdachtsdiagnose handeln kann, da nach REISSIGL (23), HÄSSIG (12) und LEDERMANN (18) nur bei Infizierung mehrerer Empfänger an der gleichen Infektionsquelle von einer Sicherheitsdiagnose gesprochen werden darf.

D. ERGEBNISSE

1. DISPOSITION DER EINZELNEN FÄLLE

Die Bedeutung des Allgemeinzustandes, vorausgegangene Narben od. oder Operationen sowie konstitutionelle Besonderheiten bei den Empfängern von Blut und Blutprodukten, Einzel- KREBS und SCHARENBERG (17) und CREUTZFELDT (7) bis heute nicht geklärt.

Tabelle 1 zeigt eine Aufgliederung der vorausgegangenen operativen Eingriffe, bzw. der vorher bestandenen Grundkrankheiten bei den einzelnen Fällen.

TABELLE 1

Vorausgegangene Operationen bzw. Grundkrankheiten nach ihrer Häufigkeit

Eingriff bzw. Grundkrankheit	Zahl der Fälle	%
Magenresektion	10	20,7
gynäkologische Operation	7	14,6
geburtshilfliche Operation	6	12,5
Dickdarmoperation	6	12,5
Gefäßoperation	4	8,3
Cholezystektomie	2	4,2
Nephrotomie	2	4,2
Herzoperation	1	2,1
Pankreaszystektomie	1	2,1
Adrenalektomie	1	2,1
Splenektomie	1	2,1
Lobektomie	1	2,1
Tonsillektomie	1	2,1
Unfallbehandlung	1	2,1
Bluterkrankung	4	8,3
Summe	48	100,0

Bei dem weitaus grössten Teil der Fälle ging ein chirurgischer Eingriff voraus. Deshalb stellt sich hier die Frage, ob es sich nicht bei einigen Patienten um einen bilirubinostatischen Ikterus gehandelt haben könnte, eine Ikterusform, die nach PICHL MAYR und STICH (21) auf einer isolierten Exkretionsstörung für konjugiertes Bilirubin aus der Leberzelle beruht, und beim Zusammenreffen von Operation, Narkose und Bluttransfusionen bei Verwendung alterer Blutkonserven in Folge einer Mehrbelastung der Leber auftreten kann. Dagegen spricht, dass bei dieser Form der Ikterus bereits nach dem ersten postoperativen Tag auftritt und seinen Höhepunkt bereits am 3.-4. Tag nach der Operation erreicht (10, 21).

2. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Die Verteilung der Serumhepatitis hängt von der Häufigkeit der Transfusionen ab und hat somit im Gegensatz zur Hepatitis epidemica keine charakteristische Spitze für eine bestimmte Altersgruppe (16, 33). KREBS und SCHARENBERG (17) erklären einen bevorzugten Befall höherer Altersgruppen damit, dass namengebend die Indikation für Bluttransfusionen bei älteren Patienten häufiger gegeben ist.

TABELLE 2

Altersverteilung der einzelnen Fälle

Altersgruppen in Jahren	Zahl der Fälle	%
10-19	1	2,08
20-29	10	20,81
30-39	7	14,60
40-49	10	20,81
50-59	11	22,93
60-69	8	16,69
70 und darüber	1	2,08
Summe	48	100,00

Der jüngste Patient war 10 Jahre alt, der älteste 73 Jahre. Das Kindesalter konnte bei dem Krankengut dieser Klinik nicht berücksichtigt werden.

Wie an Tabelle 2 hervorgeht, zeigt sich ein relativ gleichmäßiger Befall aller Altersklassen von 20-70 Jahren. Dieser Befund deckt sich mit groben Statistiken von HOFMANN (15), MARTINI, WELLES u. a. (zit. bei SIEDE (33)).

Wie die Altersverteilung, so ist auch die Geschlechtsverteilung der Seruminfektionen nicht charakteristisch. Nach ALLEN und SAYMAN (1) sind bei Weglassung aller Fälle, die anamnestisch eines geschlechtsgebundenen Eingriffes, wie z. B. gynäkologische Operationen, Geburten und Mammaamputationen bei den Frauen, und Prostataoperationen bei den Männern, eine Transfusion erhalten hatten, beide Geschlechter etwa gleich häufig befallen.

TABELLE 3

Geschlechtsverteilung der Fälle unter Berücksichtigung der geschlechtsgebundenen Eingriffe⁺

	Urzahl	%	ohne geschlechtsgebundene Eingriffe	%
männlich	19	39,6	19	54,3
weiblich	29	60,4	16	45,7
Summe	48	100,0	35	100,0

⁺ Bei den geschlechtsgebundenen Eingriffen wurden gynäkologische Operationen, Geburten und Mammaamputationen berücksichtigt

Der Anteil der weiblichen Patienten betrug etwa 3/5 der Gesamtzahl. Nach Abzug der geschlechtsgebundenen Eingriffe war das Verhältnis beider Geschlechter annähernd ausgeglichen.

TABELLE 4

Korrelation von Geschlechts- und Altersverteilung

Altersgruppen in Jahren	Geschlecht			
	männlich	%	weiblich	%
10-19	-	-	1	2,08
20-29	5	10,42	5	10,42
30-39	3	6,25	4	8,34
40-49	6	12,50	4	8,34
50-59	2	4,16	9	18,74
60-69	3	6,25	5	10,42
70 und mehr	-	-	1	2,08
Summe	19	39,58	29	60,42

Der Befund von ALLEN und SAYMAN (1), dass zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr die Zahl der weiblichen Patienten und jenseits der 50-Jahresgrenze die der männlichen überwiegt, liess sich nicht feststellen. Der Anteil an männlichen und weiblichen Patienten zwischen 20 und 50 Jahren war annähernd gleich. Bei den Patienten über 50 Jahren war das Verhältnis von männlichen zu weiblichen 1 : 3.

3. ABO-BLUTGRUPPENSYSTEM UND SERUMHEPATITIS

Auf Grund der Beziehung zwischen Blutgruppensystem und Virusempfänglichkeit bei Adenoviren und Influenzaviren stellten ZUCKERMANN und McDONALD (36) auch bei der Serumhepatitis die Frage nach einer derartigen Abhängigkeit. Im Gegensatz dazu konnten sie bei der Serumhepatitis keinen bevorzugten Befall einer bestimmten Blutgruppe des ABO-Systems bei den Empfängern finden, was auch ALLEN und SAYMAN bestätigten.

TABELLE 5

Blutgruppenverteilung bei den Empfängern von Vollblut

Blutgruppe	Zahl der Fälle ⁺	%	Normalverteilung in % ⁺⁺
A	22	56,5	42
B	-	-	14
AB	1	2,5	7
O	16	41,0	37
Summe	38	100,0	100

⁺ Bei 10 Fällen, die zumeist Plasma oder Serum erhalten hatten, liess sich die Blutgruppe nicht erfragen.

⁺⁺ Die Normalverteilung bezieht sich auf die Blutgruppenverteilung der europäischen Bevölkerung

Sieht man von den bei uns seltenen Blutgruppen B und AB ab, so findet sich bei den Blutgruppen der Empfänger ein leichtes Überwiegen der Gruppe A gegenüber der Gruppe O. Eine Signifikanz zwischen Virusempfänglichkeit und ABO-Blutgruppensystem ist also nicht festzustellen.

4. HÄUFIGKEIT DER SERUMHEPATITIS GEGENÜBER DER HEPATITIS EPIDEMICA

Die Angaben über die Häufigkeit der Serumhepatitis schwanken ausserordentlich. Sie erstrecken sich bei den Autoren von einer 6-66prozentigen Beteiligung an den gesamten Hepatitisfällen. Um zu ersehen, mit welcher Kritik derartige Angaben zu betrachten sind, seien kurz einige Faktoren vorausgeschickt, die auf die Häufigkeit der Serumhepatitis einen massgeblichen Einfluss ausüben können.

Wie CREUTZFELDT (7), BEHREND'S und STEINHARDT (5) und HOFMANN (15) feststellten, ist die Hepatitisdurchseuchung der Bevölkerung und damit der Blutspender örtlich verschieden.

HOFMANN (15) und SHERLOCK (21) berichten ferner, dass die Häufigkeit der Indikationen zur Übertragung von Blut und Blutprodukten in den einzelnen Ländern schwankt.

Nach CREUTZFELDT (7) und NEEFE (21), bei SCHÖN (28) verläuft der Grossteil der Serumhepatitiden anikterisch, lässt sich also karammatisch nicht feststellen.

Die Zahl der Infektionen durch Verunreinigung von Kamlen, Spritzen, Schnepfern und dgl. ist durch umfangreichere Sterilisationsmassnahmen im Vergleich zu früheren Jahren zurückgegangen.

Schliesslich muss noch erwähnt werden, dass die Kriterien, die zur Annahme einer Serumhepatitis fuhren, bei den einzelnen Autoren ausserordentlich variieren.

Bei Berücksichtigung all dieser angestellten Faktoren lässt sich schwer eine Statistik finden, die zum Vergleich mit den Jahresergebnissen in dieser Arbeit herangezogen werden kann.

Der geringe Anteil der Serumhepatitis an den gesamten Hepatitisfällen in den ersten 5 Jahren von 1957-1961, den die Tabelle 6 aufweist, darf nicht uneingeschränkt als eine Zunahme der Serumhepatitis im Laufe der letzten 10 Jahre angesehen werden. Abgesehen von dem geringen Krankengut in den Jahren 1957-1958 muss vor allem berücksichtigt werden, dass in den früher erhobenen Anamnesen weniger gezielt nach vorausgegangenen Operationen und Bluttransfusionen gefragt worden ist, und zum anderen, dass sich bei positiven Anamnesen in Folge des grossen zeitlichen Abstandes nicht mehr in allen Fällen feststellen liess, ob bei Operationen Blut oder Blutprodukte gegeben worden sind. Weiterhin ist zu beachten, dass die Zunahme der Serumhepatitis nicht absolut sein muss, da auch die Häufigkeit der Hepatitis epidemica abgenommen haben konnte. Betrachtet man in Tabelle 6 nur die Häufigkeit der letzten 5 Jahre von 1962-1966, so ergibt sich ein Verhältnis der Serumhepatitis zur Hepatitis epidemica von 8,2 % : 14,8 %. Dieses Ergebnis kommt den Untersuchungen von CREUTZFELDT (7) nahe, der in den Krankenblättern von 780 Hepatitisfällen in den Jahren von 1950-1959 bei 13 % eine positive Anamnese für Serumhepatitis fand.

TABELLE 6

Verhältnis von Serumhepatitis (SH) zur Hepatitis epidemica (HE) in den Jahren 1957-1966

Jahr	gesamte Hepatitis-Fälle	HE- Fälle	%	SH- Fälle	%	HE : SH
1957	26	26	4,8	-	-	100,0 : 0
1958	29	29	5,4	-	-	100,0 : 0
1959	64	64	11,8	-	-	100,0 : 0
1960	51	50	9,2	1	0,2	98,0 : 2,0
1961	66	64	11,8	2	0,4	97,0 : 3,0
1962	66	61	11,3	5	0,9	92,4 : 7,6
1963	73	61	11,3	12	2,2	83,6 : 16,4
1964	59	50	9,2	9	1,7	84,7 : 15,3
1965	52	42	7,8	10	1,8	80,8 : 19,2
1966	55	46	8,5	9	1,7	83,6 : 16,4
Summe	541	493	91,1	48	8,9	-

5. HEPATITISHÄUFIGKEIT, BEZOGEN AUF ART UND ZAHL DER ÜBERTRAGENEN KONSERVEN

a) Verteilung der übertragenen Blutkonserven und Blutprodukte bei den einzelnen Fällen

Bei der Überprüfung der Häufigkeit in Bezug auf die Übertragungsmengen ist zu unterscheiden, in welcher Zubereitung das Blut transfundiert wurde, ob es als Vollblut und nicht bearbeitetes Plasma übertragen wurde, oder ob bearbeitetes Plasma wie z.B. Trockenplasma, Serum oder Fibrinogen verabreicht wurde. Entscheidend für das Infektionsrisiko der einzelnen Blutkonserven bzw. der Blutprodukte ist die Art der Zubereitung und die Grösse des Spenderkreises für die Herstellung der Produkte.

Ohne Infektionsrisiko ist das Plasmaalbumin, wenn es genügend gereinigt ist (18,33). AUERSWALD (2) hält auch die Serumkonserve für frei von Hepatitisvi-

ten, MATTHIES (20), der diese für weitgehende Hepatitisfreiheit hält, nimmt an, dass Hepatitisvirus haften am Fibrinogen und am antihämophilen Plasma. Pagegen haben WALSH und WARD (21), bei KLEBS und SCHACKENBERG (17) im Poolserum ein Infektionsrisiko von 2,5 % festgestellt.

Die Poolgrösse spielt auch bei Vollblutkonserven sowie bei den anderen Blutprodukten eine wichtige Rolle. Dies zeigt eine Zusammenstellung von HASSIG, V. RÜTTE und VETTIGER (13), die sich auf mehrere amerikanische und britische Untersuchungen stützt. Nach dieser beträgt das Risiko der Hepatitisübertragung durch Blut oder Plasma eines einzelnen Spenders 1-8 ‰, durch Mischplasma von 10 Spendern 1-2 ‰, von 20-30 Spendern 2-3 ‰ und bei Verwendung von Plasma aus den früher üblichen Riesenspools mit 200-800 Spendern 7-12 ‰.

Den Anteil der für eine Infektion mit dem Erreger der Hepatitis in Frage kommenden Konserven an den einzelnen Fällen zeigt Tabelle 7.

TABELLE 7

Verteilung der Vollblutkonserven und Blutprodukte auf die einzelnen Fälle

Nr. der Fälle	Vollblut-Konserven	Plasma +	Plasma- produkte ++	Fibrinogen in Gramm	Gesamtzahl der Konserven
1	-	1	-	-	1
2	-	-	1 TP	-	1
3	-	-	1 HS	-	1
4	-	-	1 HS	-	1
5	-	-	1 HS	-	1
6	1	-	-	-	1
7	1	-	-	-	1
8	1	-	-	-	1
9	-	2	-	-	2
10	2	-	-	-	2
11	2	-	-	-	2
12	2	-	-	-	2
13	2	-	-	-	2
14	-	3	-	-	3
15	3	-	-	-	3
16	2	2	-	2	4
17	4	-	-	-	4

Nr. der Fälle	Vollblut-Konserven	Plasma +	Plasma-produkte ++	Fibrinogen in Gramm	Gesamtzahl der Konserven
18	4	-	-	-	4
19	4	-	-	-	4
20	4	-	-	6	4
21	1	-	4 HS	-	5
22	3	2	-	-	5
23	5	-	-	-	5
24	5	-	-	-	5
25	1	5	-	-	6
26	4	2	-	-	6
27	6	-	-	2	6
28	5	2	-	-	7
29	9	-	-	-	9
30	2	8	-	-	10
31	3	8	-	-	11
32	5	8	-	-	13
33	9	4	-	-	13
34	1	14	-	-	15
35	10	5	-	-	15
36	8	8	-	-	16
37	5	12	-	-	17
38	3	16	-	-	19
39	8	11	-	-	19
40	5	6	10 AP	-	21
41	5	18	-	-	23
42	7	18	-	-	25
43	11	17	-	-	28
44	1	28	-	-	29
45	16	14	-	-	30
46	5	32	-	-	37
47	31	12	-	-	43
48	15	40	-	-	55

+ Da bei den Plasmakonserven zu 500 ml jeweils zwei Spender beteiligt waren, wurden diese in Tabelle 7 als je zwei Einzelkonserven aufgeführt.

++ Zur Gruppe der Plasma-produkte wurden Humanseren (HS), Trocknplasma (TP) und antihämophiles Plasma (AP) gezählt.

Vergleicht man die Zahl der verarbeiteten Konserven von Vollblut und Plasma mit dem durchschnittlichen Verhältnis sämtlicher von der Blutbank der chirurgischen Universitätsklinik abgegebenen Blut- und Plasmakonserven, so findet sich bei den vorliegenden Hepatitisfällen keine Abweichung vom Normalverhältnis 3 : 1 - 4 : 1.

Bei der Frage nach dem Infektionsrisiko, bezogen auf die Spenderzahl, ergibt sich für die Vollblut- und Plasmakonserven das gleiche Verhältnis. Unberücksichtigt blieben 4 Fälle, von denen 3 Fibrinogen und einer Blut und Serum zusammen erhalten hatten, da bei Fibrinogen und Serum das Infektionsrisiko wegen der unbekannten Spenderberechnung mit dem der Vollblut- und Plasmakonserven nicht gleichgesetzt werden darf.

b) Häufigkeit in Bezug auf die Zahl der Transfusionen

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt, dass der grösste Teil der Fälle eine relativ geringe Zahl an Transfusionen erhalten hatte. Diese Feststellung weist in die Richtung des Untersuchungsergebnisses von CREUTZFELDT (7), wobei die Einzeltransfusionen häufiger zu einer ikterischen Hepatitis geführt haben als die Massivtransfusionen bezogen auf die Zahl der Transfusionseinheiten. Bestätigt kann dieses Ergebnis nicht werden, da die Vergleichszahl aller transfundierten Patienten ohne Hepatitis nicht zu ermitteln war.

Eine Erklärung für das abnehmende Infektionsrisiko der einzelnen Konserven bei Massivtransfusionen könnte nach CREUTZFELDT und Mitarbeiter (8) darin gefunden werden, dass die bei Übertragung grosser Blutmengen mittransfundierten Gammaglobuline einen gewissen Impfschutz bieten, den auch SENIOR (30) als einen Faktor für die Resistenz der Empfänger ansieht.

Der relativ hohe Anteil an Patienten, die nur eine einzige Konserve erhalten hatten, ist wohl die Folge der oft geübten Praxis, einzelne Blut- oder Plasmakonserven an Stelle von Plasmaersatz zu verwenden, ohne dass dafür vitale Indikationen bestehen.

TABELLE 8

Korrelation von Transfusionsmengen und Zahl der Fälle

Zahl der Konserven	Zahl der Fälle	%
1	8	16,70
2	5	10,42
3	2	4,16
4	5	10,42
5	4	8,34
6	3	6,25
7	1	2,08
8	-	-
9	1	2,08
10	1	2,08
11	1	2,08
12	-	-
13	2	4,16
14	-	-
15-19	6	12,50
20-29	5	10,42
30 und mehr	4	8,34
Summe	48	100,00

6. INKUBATIONSZEIT

a) Festlegung der Inkubationszeit

Bei der Ermittlung der Inkubationszeit, die allgemein als die Zeit zwischen dem Eindringen des Krankheitserregers in den Organismus bis zum Ausbruch der Infektionskrankheit bezeichnet wird, tauchen bei der Serumhepatitis zwei Schwierigkeiten auf. Einmal ist bei Übertragung mehrerer Konserven der Zeitpunkt der Infektion unklar, da man nicht weiss, welche Konserve das infektiöse Agens enthalten hatte. Zum anderen lässt sich lediglich der Ausbruch des Ikterus feststellen, nicht aber der Beginn der Hepatitis (8). In dieser Arbeit wurde bei

Übertragung mehrerer Konserven für die Inkubationszeit ein Maximum und ein Minimum angegeben, welche nur auf die Zahl der Infektionen sich ergeben. Für die durchschnittliche Inkubationszeit ist davon der Mittelwert genommen.

Die Bestimmung der Inkubationszeit steht SELANDER (21) beim Auftreten der ersten zufälligen Symptome, also mehr bei Ausbruch des Ikterus gegeben. SHIMIZU und KITAMOTO (32) geben als Endpunkt der Inkubationszeit die Erhöhung der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) über 35 WE an. Da bei den vorliegenden Patienten die SGPT erst nach Krankenhausaufnahme bestimmt werden konnte, also zu einem Zeitpunkt, an dem zumeist schon ein Ikterus bestand, wurde der Ausbruch der Hepatitis beim Auftreten von Prodromalerscheinungen wie Abgeschlagenheit, Fieber, charakteristischer Urinbefund usw. (näheres siehe BAUMANN (4)) angenommen.

b) Länge der Inkubationszeit

Die längere Dauer der Inkubationszeit der Serumhepatitis gegenüber der Hepatitis epidemica gilt als eines der wichtigsten Kriterien bei der Abgrenzung beider Hepatitisformen. Die verlängerten Inkubationszeiten erklärt STOKES (34) einmal mit der individuellen Resistenz, vor allem aber mit einer zu niedrigen Infektionsdosis, sei es, dass der Titer zu niedrig war, oder dass auf irgendeine Weise eine Verdünnung zustande kam. ROEMER (25) findet als weitere Argumente für die verschiedenen langen Inkubationszeiten die unterschiedliche Eintrittsform des Virus und die gleichzeitige Übertragung neutralisierender Antikörper im Falle der Serumhepatitis. Diese letztere Möglichkeit sehen auch AYCOCK und OREN (3). Wie schon eingangs erwähnt, schwanken die Angaben über die Länge der Inkubationszeit bei der Serumhepatitis erheblich. Als unterste Grenze wird von den meisten Autoren 20 Tage und als Maximum eine Zeit von 180 Tagen angegeben. SIEDE (33) beobachtete sogar Fälle von 13 Tagen bis zu 210 Tagen Inkubationszeit. Dass bei Inokulation des Hepatitisvirus auf Freiwillige die Inkubationszeiten unter 60 Tagen liegen, wie CAMERON, HAVENS, ESSEN und LEMBKE (zit. bei SIEDE (33)) berichten, steht möglicherweise in Beziehung zur kurzen Zeitspanne der Inokulation. ALLEN und SAYMAN (1) beobachteten nämlich bei 113 Fällen, die innerhalb von 48 Stunden transfundiert worden waren, Inkubationszeiten, die nicht über 60 Tage betrugen.

Eine Häufung der Inkubationszeiten stellten GRADY und Mitarbeiter (11) bei 60 Tagen fest, SARTWELL (27) bei 10-12 Wochen. CREUTZFELDT und Mitarbeiter (8) fanden eine leichte Häufung in der 15. Woche.

TABELLE 9

Inkubationszeiten der einzelnen Fälle

Zeitraum in Tagen	Fälle pro Zeitraum	Inkubationszeit		
		minimale	maximale	mittlere
0- 10	-	-	-	-
11- 20	1	8	16	12,0
21- 30	1	28	30	29,0
	2	25	35	30,0
31- 40	1	11	55	33,0
	2	32	38	36,0
41- 50	-	41	41	41,0
	2	41	46	43,5
51- 60	1	41	61	51,0
	2	52	52	52,0
	3	54	54	54,0
	4	47	64	55,0
	5	56	56	56,0
	6	45	67	56,0
	7	38	74	56,0
61- 70	1	25	102	63,5
	2	57	72	64,5
	3	47	92	69,5
71- 80	1	60	87	73,5
	2	69	78	73,5
	3	56	93	74,5
	4	74	75	74,5
	5	62	83	75,5
	6	70	83	76,5
	7	75	79	77,0

Zeitraum in Tagen	Fälle pro Zeitraum	Inkubationszeit		
		minimale	maximale	mittlere
81- 90	1	82	82	82,0
	2	74	99	86,5
	3	84	90	87,0
	4	88	89	88,5
	5	80	100	90,0
91-100	1	60	123	91,5
	2	89	95	92,0
	3	95	95	95,0
	4	62	135	98,5
	5	98	99	98,5
101-110	1	101	101	101,0
	2	101	101	101,0
		100	103	101,5
111-120	1	53	169	111,0
	2	105	126	115,5
121-130	1	98	145	121,5
	2	125	129	127,0
131-140	1	131	131	131,0
	2	132	142	137,0
141-150	-	-	-	-
151-160	1	147	164	155,5
161-170	1	157	167	162,0
171-180	-	-	-	-
181-190	1	185	185	185,0
191-200	-	-	-	-
200 und mehr	1	229	232	230,5
	2	295	305	300,0

Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, lag die durchschnittliche Inkubationszeit zwischen 80 und 100 Tagen. Bei über der Hälfte der Fälle ($\approx 2/3$) erstreckte sie sich von 50 bis 100 Tagen. Es zeigten sich zwei leichte Spitzen (jeweils 7 Fälle) zwischen 50 und 60 und zwischen 70 und 80 Tagen, wenn man für die einzelnen Inkubationszeiten die Mittelwerte nimmt.

Etwas über die Hälfte der Patienten (52 %) erhielten ihre Transfusionen innerhalb von 10 Tagen, bei nur 15 Fällen (31 %) war innerhalb von 48 Stunden transfundiert worden. Die oben erwähnte Beobachtung von ALLEN und SAYMAN (1), dass bei dieser Gruppe die Inkubationszeit unter 60 Tagen liegt, kann nicht bestätigt werden. Tabelle 9 zeigt nämlich, dass bei nur 1/3 der Fälle diese unter 60 Tagen liegt. Bei einem weiteren 1/3 liegt sie sogar über 100 Tagen.

c) Dauer der Inkubationszeit, bezogen auf das Lebensalter

Wenn auch das Lebensalter hinsichtlich der Häufigkeit der Serumhepatitis uncharakteristisch ist, so bleibt doch die Frage bestehen, ob sich nicht im Laufe des Lebens eine gewisse Resistenz gegen den Erreger der Serumhepatitis entwickelt, die in einer verlängerten Inkubationszeit bei höherem Lebensalter zum Ausdruck kommt. Für die mögliche Anwesenheit von Antikörpern gegen den Erreger der Serumhepatitis spricht nach SIEDE (33) die Tatsache, dass ein Großteil von Personen, die als Freiwillige oder als Empfänger von Bluttransfusionen mit dem Virus B infiziert wurden, nicht erkrankten. Die Bildung von Antikörpern könnte bei früheren Infektionen durch erregerhaltige Blutkonserven erfolgt sein, wonach sich eine Hepatitis mit anikterischem Verlauf entwickelt hat.

In Tabelle 10 findet man bei den niedrigen Altersgruppen ein Überwiegen von kurzen Inkubationszeiten. Deutlicher wird dieses Ergebnis noch, wenn man für jede Altersgruppe den Durchschnitt der individuellen Inkubationszeiten nimmt, wie Tabelle 11 zeigt. Bei den Gruppen unter 40 Jahren liegt der Durchschnittswert bei 70 Tagen, jenseits der 40-Jahresgrenze bei 103 Tagen.

TABELLE 10

Verhältnis von Alter zur Inkubationszeit

Inkubationszeit in Tagen	Gruppe 1 10/30 J.	Gruppe 2 30/40 J.	Gruppe 3 40/50 J.	Gruppe 4 50/60 J.	Gruppe 5 60/80 J.
0 - 30	2	-	1	-	-
31 - 60	5	5	-	1	-
61 - 90	1	1	3	4	6
91 - 120	1	2	2	4	1
121 - 150	2	-	-	1	1
151 - 180	-	-	1	-	1
181 und mehr	1	-	1	1	-
Summe	12	8	8	11	9

TABELLE 11

Altersgruppen und ihre durchschnittliche Inkubationszeit

Altersgruppe	durchschnittliche Inkubationszeit in Tagen	Zahl der Fälle	%
10-30	74	12	25,0
31-40	66	8	16,7
41-50	108	8	16,7
51-60	110	11	22,9
61-80	92	9	18,7
Summe	-	48	100,0

d) Inkubationszeit und Übertragungsmengen

Vergleicht man die Inkubationszeiten mit den Übertragungsmengen, so fällt bei Massivtransfusionen von 10 und mehr Konserven eine deutliche Verkürzung der Inkubationszeiten auf. Dieses Ergebnis überrascht zunächst, da man annehmen möchte, dass mit der grossen Transfusionsmenge auch eine vermehrte Anzahl von Antikörpern übertragen wird (8). Dieser Annahme widerspricht der Versuch von DRAKE und Mitarbeiter (zit. bei SIEDE (33)) an Freiwilligen, die mit Virus B infiziert wurden und gleichzeitig eine Gabe von Gammaglobulin erhielten, das von Personen stammte, die eine Serumhepatitis zwischen 3 Monaten und 3 Jahren zuvor durchgemacht hatten. Dabei zeigte sich keinerlei Schutzwirkung gegenüber der Erkrankung. Erhartet wird dieses Ergebnis durch das wiederholte Versagen von normalem menschlichem Gammaglobulin als Prophylaxe gegen die Serumhepatitis.

Eine Erklärung für die verkürzte Inkubationszeit bei Massivtransfusionen könnte darin gesehen werden, dass bei den Patienten, die eine so beträchtliche Menge an Blut und Blutplasma erhalten hatten, eine allgemeine Abwehrschwäche bestand.

Gegen den aus Tabelle 12 ersichtlichen Befund steht die Untersuchung von CREUTZFELDT und Mitarbeiter (8) bei 35 Patienten, die keinen Unterschied in der Inkubationszeit nach Einzeltransfusionen bis zu 3 Transfusionen und Massivtransfusionen aufweisen.

TABELLE 12

Korrelation von Inkubationszeit und Übertragungsmengen

Zahl der Konserven	durchschnittliche Inkubationszeit	durchschnittliche Inkubationszeit bei +	
		Einzeltransfusion	Massivtransfusion
1	91,5	128,6	
2	100,5		
3	193,0		
4	98,3		
5	76,6		
6	86,2		
7	90,0		
8	-		
9	121,5		
10	76,5		86,0
11	75,5		
12	-		
13	112,7		
14	-		
15 - 19	75,0		
20 - 29	62,9		
30 und mehr	70,8		

+ Als Einzeltransfusionen wurden Übertragungen bis zu 3 Konserven angesehen.

E. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die dieser Arbeit zugrunde gelegten Befunde, die an Hand von Krankenblättern und Rückfragen in Kliniken bei 48 Patienten mit dem Verdacht einer Serumhepatitis erhoben wurden, dienten der Untersuchung epidemiologischer Merkmale der Serumhepatitis. Im Einzelnen zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. Bei den Patienten gingen fast ausschliesslich chirurgische Eingriffe voraus. Ob eine Häufung der Serumhepatitis bei einer bestimmten Grundkrankheit auftritt, konnte wegen des zu geringen Krankenmaterials nicht festgestellt werden.
2. Bei der Altersverteilung liess sich kein bevorzugter Befall einer Gruppe feststellen. Beide Geschlechter waren bei Berücksichtigung der vorausgegangenen geschlechtsabhängigen Eingriffe mit 54 : 46 % etwa gleich häufig betroffen.
3. Die Blutgruppenverteilung bei den Empfängern entsprach der Normalverteilung der europäischen Bevölkerung.
4. Das Verhältnis von Hepatitis epidemica zur Serumhepatitis betrug in den Jahren 1957-1966 10 : 1. Von 1962-1966 ergab sich für die Serumhepatitis eine Beteiligung von 14,8 % an den gesamten Hepatitiden.
5. Das durchschnittliche Verhältnis der übertragenen Vollblut- und Plasmakonserven bei den Hepatitisfällen entsprach dem sämtlicher von der Blutbank der chirurgischen Klinik der Universität München abgegebenen Vollblut- und Plasmakonserven, das zwischen 3 : 1 und 4 : 1 liegt.

Bei den Fällen von Serumhepatitis in unserem Material bekamen 50 % nicht mehr als 5 Konserven, also relativ wenig Transfusionen.

6. Die durchschnittliche Inkubationszeit betrug 80-100 Tage. Bei 56 % der Fälle lag sie zwischen 50 und 100 Tagen.

Es liess sich weder eine Abhängigkeit der Inkubationszeit von der Zeit, in der die Transfusionen verabreicht wurden, noch von der Art der Konserven feststellen.

Die Altersgruppen von 10-30 und 31-40 Jahren hatten eine durchschnittliche Inkubationszeit von 74 bzw. 66 Tagen, die damit deutlich unter der der Gruppen von 41-50, 51-60 und 61-80 Jahren lag, bei denen sie 108, 110 und 92 Tage betrug.

Bei Transfusionen von normaler Konsistenz werden die Inkubationszeiten mit 86 Tagen gegenüber, denen bis zu 5 Konserven mit 120 Tagen im Durchschnitt verkürzt.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Allen, J.G. and Sayman, W.A.:
J.Amer.Med.Ass.180, 1079 (1962)
- (2) Auerswald, W.:
Wien.med.Wschr.860 (1954)
- (3) Aycock, W.L. and W.F.Oren:
J.Amer.Med.Ass.136, 844 (1948)
- (4) Baumann, F.:Inaugural-Dissertation München
- (5) Behrends, W. und Steinhardt, N.:
Dtsch.med.Wschr.86, 207-210 (1961)
- (6) Beiglböck, W.:
Wien.med.Wschr.109, 311 (1959)
- (7) Creutzfeldt, W.:
Internist 7, 1 (1966)
- (8) Creutzfeldt, W.; H.-J.Severidt; H.Schmitt; E.Gallasch; H.J.Arndt;
H.Brachmann; G.Schmidt und U.Tschaepe:
Dtsch.med.Wschr.91, 1813 (1966)
- (9) Findlay G.M. and R.R.Willcox:
Lancet 249, II, 594 (1945)
- (10) Gaerisch, F.:Schriftenreihe d.ärztl.Fortbildg.: Virushepatitis 127-135
VEB Verl. Volk u. Gesundheit, Berlin (1965)
- (11) Grady, G.F.; Th.C.Chalmers and the Boston Inter-Hospital Liver Group:
New Engl.J.Med.271, 337 (1964)
- (12) Hässig, A.: Ergebnisse d. Bluttransfusionsforschung 7, 270 (1963)
- (13) Hässig, A.; v.Rütte, B. und Vettiger, K.:
Schweiz.med.Wschr.83, 488 (1953)

- (14) Havens, W.P. jr.; J.R.Paul; A.B.Sabin and C.B.Philip:
J.Amer.Med.Ass.128, 911 (1945)
- (15) Hofmann, H.:
Dtsch.Ges.-Wesen 15, 1503 (1960)
- (16) Kalk, H.: Dtsch.med.Wschr.40, 1210 (1949)
- (17) Krebs, H.-J. und Scharenberg, P.:
Dtsch.med.Wschr.84, 1376 (1959)
- (18) Ledermann, K.L.:
Praxis 49, 273 (1960)
- (19) Martini, G.A.:
Dtsch.med.Wschr.74, 568 (1949)
- (20) Matthes, M.:Dtsch.med.Wschr.81, 1936 (1956)
- (21) Pichlmayr, J. und W.Stich:
Klin.Wschr.40, 665 (1962)
- (22) Popper, H. und Schaffner, F.:
Die Leber, Struktur und Funktion
Thieme Verl. (1961)
- (23) Reissigl, H.: Zbl.Chir.81, 233 (1956)
- (24) Roemer, G.B.:
Dtsch.med.Wschr.86, 1941 (1961)
- (25) Roemer, G.B.:
Münch.med.Wschr.561, 588 (1955)
- (26) Ruge, H.: Dermat.Wschr.94, 278 (1932)
- (27) Sartwell, P.E.:
J.Amer.Med.Ass.134, 99 (1947)
- (28) Schön, H.: Dtsch.med.Wschr.85, 265 (1960)

- (29) Selander, P.: Acta paediatr. 23, suppl. IV (1939)
- (30) Senior, J.R.: Gastroenterology 49, 315 (1965)
- (31) Sherlock, Sh.:
Krankheiten der Leber und der Gallenwege, dtsh. Übersetzg.
Lehmanns Verl. (1965)
- (32) Shimizu, Y. and O. Kitamoto;
Gastroenterology 44, 740 (1963)
- (33) Siede, W.: Virushepatitis und Folgezustände
Barth Verl. (1958)
- (34) Stokes, J.: Amer. J. med. Sci. 225, 349 (1953)
- (35) Voegt, H.: Münch. med. Wschr. 89, 72 (1942)
- (36) Zuckermann, A. and McDonald, J.:
Brit. med. J. 2, 537 (1963)

Herrn Oberarzt Prof. Dr. W. Lang gilt für die freundliche Überlassung des Themas und für seine wertvollen Anregungen mein besonderer Dank.

LEBENS LAUF

Ich, Josef Steinberger, wurde am 6.11.1942 in Neufahrn bei Freising als drittes Kind des Landwirts Otto Steinberger und seiner Ehefrau Maria, geb. Ernst geboren. Nach dem Besuch von 4 Klassen der Volksschule Neufahrn trat ich in das Domgymnasium Freising ein, an dem ich im Juli 1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Universität München, wo ich nach zwei Semestern Philosophiestudium mein Medizinstudium begann, das ich mit Ablegen der ärztlichen Prüfung am 16. Dezember 1968 beendete.

